

# МЕДИЧНІ НАУКИ

УДК 616-006

## ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА СУЧАСНІ МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ НУДОТИ В ОНКОХІРУРГІЇ

**Білковська Ю.П., Сергєєва Н.С., Іванцюра М.Я.**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

**Семенова В.Є.**

Запорізький державний медичний університет

**Круц Р.О.**

Вінницький національний медичний університет

Післяопераційна нудота (ПОН) – одне з найчастіших і неприємних ускладнень післяопераційного періоду. Частота ПОН в різних розділах хірургії неоднакова і варіює залежно від характеру оперативного втручання, набуваючи особливого значення в онкохірургічній практиці, де ймовірність її розвитку, по ряду причин, дуже висока. На даний час велику кількість досліджень присвячено розробці схем профілактики ПОН. У цьому огляді ми спробували підсумувати накопичені на сьогоднішній день знання в області факторів ризику і способів профілактики ПОН, а також позначити деякі нові та перспективні напрямки в профілактиці ПОН в онкохірургії.

**Ключові слова:** онкохірургія, післяопераційна нудота, фактори ризику.

**Постановка проблеми.** Проблема післяопераційної нудоти (ПОН) протягом тривалого часу привертає увагу фахівців різних галузей хірургії і на сьогоднішній день не втратила своєї актуальності, будучи предметом активного обговорення у вітчизняній і зарубіжній літературі [1, 2, 3, 4].

Крім негативного емоційного забарвлення, ПОН нерідко призводить до збільшення термінів реабілітації пацієнтів. Зростає час перебування їх в стаціонарі, а також навантаження на медичний персонал та витрати на лікування в цілому [6]. Крім того, ПОН може стати причиною досить серйозних ускладнень післяопераційного періоду, таких як аспірація, розходження хірургічних швів, кровотеча, дегідратація і порушення електrolітного балансу [5].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** На даний час встановлено, що локалізація оперативного втручання, його тривалість і травматичність, а також індивідуальні особливості пацієнтів впливають на частоту розвитку ПОН [2, 4]. Розширені зони лімфодиссекції, видалення великих масивів тканин і прилеглих до пухлини органів призводять до збільшення тривалості операцій і їх травматичності, а також необхідності потужного і тривалого знеболення, в тому числі опіоїдними анальгетиками.

**Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми.** Пацієнти часто піддаються передопераційній хіміопроменевої терапії, яка сприяє виникненню гастроінтестинальних мукозитів і спайкового процесу в черевній порожнині [6]. Ці та ряд інших причин істотно збільшують ризик розвитку ПОН у онкологічних хворих, що робить очевидним необхідність пошуку ефективних схем її профілактики в онкохірургії.

**Формулювання цілей статті.** Основною метою огляду є узагальнення накопичених на сьогоднішній день знань в області факторів ризику і

способів профілактики ПОН, а також позначити деякі нові і перспективні напрямки у профілактиці ПОН в онкохірургії.

**Виклад основного матеріалу дослідження. Фактори, що провокують виникнення нудоти в післяопераційному періоді:**

Ймовірність розвитку ПОН залежить від сукупного впливу численних факторів, які можна розділити на три групи: анестезіологічні, хірургічні та загально-клінічні.

**Анестезіологічні фактори ризику розвитку ПОН.** З боку анестезіологічного посібнику розвитку ПОН сприяє застосування препаратів з потенційно еметогенним ефектом. Це, перш за все, стосується опіоїдних анальгетиків, кетаміну, закису азоту.

Застосування опіоїдних анальгетиків провокує ПОН, ймовірно, шляхом пригнічення моторики кишечника і впливу на блювотний центр через опіоїдні рецептори. За даними ряду авторів, частота ПОН знаходиться в прямій залежності від дози препаратів, використаних не тільки на етапі операції, а й в післяопераційному періоді [4, 7].

Кетамін має анальгетичну активність переважно за рахунок блокади NMDA-рецепторів. До класичних побічних ефектів кетаміну прийнято відносити: порушення психіки, підвищення артеріального тиску, нудоту [8]. Відомо, що більшість небажаних впливів кетаміну залежать від дози і нівелюються як за рахунок мінімізації доз препарату, так і застосування бензодіазепінів [9]. Механізм потенціювання ПОН, як і інших побічних ефектів, заснований на стимуляції кетаміном вивільнення ендогенних катехоламінів [10] і стримуванні поглинання допаміну що призводить до збільшення центральної допамінергічної і серотонінергічної активності [11].

Закис азоту за результатами більшості досліджень є еметогенною, і її використання під час анестезії призводить до підвищення частоти роз-

виту ПОН [12]. Вона активує мозкову допамінергічну систему [13], призводить до зростання кількості церебрспінальних органічних опіоїдних пептидів [14], що і визначає емогенну активність.

Сучасні газові анестетики (севофлуран, ізофлуран, десфлуран) власної антиеметичною активністю не володіють, тому при втручаннях супроводжуються високим ризиком розвитку ПОН від їх застосування, на думку ряду авторів, доцільно відмовитися [4].

Грубі маніпуляції в області верхніх дихальних шляхів при застосуванні ларингеальної маски і інтубації трахеї, а також розтягнення шлунка повітрям під час масочної вентиляції сприяють почастішанню випадків розвитку ПОН внаслідок розвитку рефлекторних реакцій [1].

Інгібітори холінестерази, за даними ряду дослідників, не позбавлені впливу на частоту розвитку ПОН, обумовленого їх мускаріноподібним впливом на шлунково-кишковий тракт [8].

Сучасні автори вказують на необхідність відмови від рутинного застосування зондування шлунка за винятком випадків, коли у пацієнта має місце виражений спайковий процес і набряк кишкової стінки, в передопераційному періоді проведено хіміопроменеве лікування, або хірургічне втручання супроводжується накладенням анастомозів [15].

З вищесказаного випливає, що анестезіологічне забезпечення хірургічних втручань включає засоби і методи здатні провокувати розвиток післяопераційної нудоти. Вони впливають на різні ділянки центральної і периферичної нервової системи і зачіпають гуморальні механізми виникнення синдрому.

**Хірургічні фактори ризику розвитку ПОН.** Автори цілого ряду публікацій виділяють зону оперативного втручання в окремий фактор ризику ПОН [4], вважаючи з цієї точки зору найбільш небезпечними генікологічні, офтальмологічні, оториноларингологічні і нейрохірургічні операції. Частота розвитку ПОН в гінекологічній практиці становить за різними даними від 27 до 70% [16], що істотно вище, ніж в абдомінальній хірургії, де вона коливається від 20 до 40% [2]. На особливу увагу заслуговують операції онкогінекологічного профілю. Їх характеризує: 1) великий обсяг радикальних втручань, що включає розширену лімфодиссекцію, резекцію великого сальника [17], іноді прилеглих відділів кишечника, сечового міхура; 2) часто передусе операції хіміопроменева терапія, що сприяє формуванню спаяного процесу, розвитку гастроінтестинальних мукозитів [10]; 3) висока рефлексогенність зони втручання, обумовлена інтенсивною вісцерально-вегетативної іннервації [18]. Всі перераховані вище аспекти істотно збільшують тривалість анестезії та операції, підвищують її травматичність у порівнянні з традиційними втручаннями з приводу непухлинних гінекологічних захворювань.

За наявними даними, передопераційне хіміопроменеве лікування знижує захисні властивості слизової оболонки кишки, підсилює апоптоз клітин, що порушує нормальну функцію кишечника і супроводжується розладами. Повноцінне відновлення кишкової стінки і складу мікрофлори відбувається не раніше, ніж через 15 діб після припинення хіміопроменевої терапії [10].

Таким чином, онкогінекологічні операції можна віднести до високоімовірних за ризиком розвитку ПОН.

#### **Специфічна профілактика ПОН.**

На сучасному етапі світовим стандартом в профілактиці і лікуванні ПОН є препарати групи антагоністів серотоніну, механізм дії яких заснований на прямій блокаді периферичних і центральних 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторів [19]. Популярність препаратів багато в чому обумовлена відсутністю взаємодії з допамінергічними рецепторами, і, отже, можливістю уникнути неприємних побічних ефектів, таких як сонливість, дисфорія і екстрапірамідні порушення.

Широко поширеним і часто вживаним засобом для боротьби з ПОН є метоклопрамід гідрохлорид, добре відомий як церукал. У високих дозах препарат блокує серотонінові (5-НТ<sub>3</sub>) рецептори, проте протиблювотна активність обумовлена, перш за все, блокадою центральних і периферичних D<sub>2</sub>-дофамінових рецепторів, наслідком чого є гальмування критичної зони блювотного центру і зменшення сприйняття сигналів з аферентних вісцеральних нервів [20].

У ряді сучасних досліджень показана досить висока ефективність антигістамінних препаратів в профілактиці ПОН, їх застосування сприяє зниженню частоти ПОН до 34,5% у пацієнтів з високим ризиком [21]. З цією метою описано використання циклізину, який блокує гістамінові H<sub>1</sub>-рецептори і м-холінорецептори ЦНС, що пригнічують гіперстимулюючу функцію лабіринту і мають вплив як на блювотний центр, так і на провідні нервові шляхи вестибулярного тракту [1].

Оскільки триггерна зона блювотного центру містить різні види холінергічних, зокрема мускарінових, рецепторів, патогномонічним в профілактиці ПОН прийнято вважати використання холінолітиків (атропін, скополамін). На думку авторів, включення останніх в премедикацію дозволяє знизити частоту розвитку ПОН більш ніж в 2 рази [22].

#### **Неспецифічна профілактика ПОН.**

На сьогоднішній день відомо, що зниження доз опіоїдних анальгетиків і кетаміну, відмова від використання інгаляційних анестетиків і неостигміну для декураризації дозволяють знизити частоту розвитку ПОН [4]. Однак, крім того, існує ряд препаратів, використання яких в рамках анестезіологічного посібнику з цією ж метою також має позитивний вплив.

Вираженою антиеметичною активністю за рахунок блокади дофамінових рецепторів ХТ<sub>3</sub> мають бутирофенони, серед яких найбільш широко поширені галоперидол і дроперидол. Тривалість протинудотної дії дроперидолу досить істотна – близько 24 годин, що дозволяє, застосовуючи його в низьких дозах (10-25 мкг/кг), значимо знижувати частоту післяопераційної нудоти [23].

До недавнього часу багато дослідників схилилися до думки про те, що регіонарні методи знеболювання найбільш безпечні з точки зору ризику розвитку ПОН [24]. Основою для цього послужила можливість при використанні регіонарної анестезії істотно знизити необхідність в опіоїдних анальгетиків, які є провідним анестезіологічним фактором ризику ПОН [25]. Крім того, зменшення дози опіоїдів і симпатична блокада

дозволяють надавати стимулюючий вплив на моторику шлунково-кишкового тракту, що також благотворно позначається на зниженні ПОН [24]. Однак, при всіх позитивних аспектах, на тлі нейроаксимальної блокади нерідко мають місце відносна гіповолемія і гіпотензія, які часто потребують корекції вазопресорами. Разом з тим, на сьогодні є незаперечним той факт, що зниження артеріального тиску нижче 80 мм рт. ст. і використання вазопресорів збільшує частоту розвитку ПОН [25]. Сукупність перерахованих вище причин не дає регіонарним методам анестезії переваг в профілактиці ПОН в порівнянні з системним знеболенням.

**Ад'ювантні препарати.** З метою потенціювання ефекту анестетиків і анальгетиків в стандартну схему анестезіологічного посібника нерідко включають ад'ювантні препарати, що дозволяють знизити дози основних агентів і уникнути розвитку небажаних ефектів [26]. Власні антиеметогенні властивості вони, як правило, не мають зважаючи на відсутність прямого впливу на блю-вотний центр і ХТЗ, тому при монотерапії їх протинудота активність є мізерно мала. Однак в комбінації з традиційними антиеметиками і при дотриманні концепції ведення анестезії з антиеметогенних позицій, вони здатні впливати на частоту ПОН, значимо знижуючи її виникнення.

На сьогоднішній день великою популярністю в профілактиці ПОН користується глюкокортикостероїдний препарат дексаметазон, антиеметогенна активність якого підтверджена результатами численних випробувань [27]. Однак, дексаметазон рідко використовується як моноагент антиеметогенного захисту, частіше будучи компонентом комплексної профілактики спільно з дроперидолом і антагоністами 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторів [28].

**Висновки та перспективи.** Таким чином, на сьогоднішній день немає єдиної думки про переваги того чи іншого фармакологічного методу або схеми анестезії в профілактиці ПОН. Описані препарати і підходи дозволяють лише в тій чи іншій мірі впливати на це неприємне ускладнення, пов'язане з хірургічним втручанням, і знижувати частоту його виникнення. Однак очевидно, що комбінації антиеметиків, анестетиків і ад'ювантних препаратів, які не потенціюють післяопераційну нудоту, діють в досягненні мети зниження ПОН більш ефективно. Насьогодні доведено, що сумісне використання блокаторів 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторів і дексаметазону [29], блокаторів 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторів і дроперидолу [30], дроперидолу і дексаметазону [31] дозволяє значно більшою мірою знизити частоту розвитку ПОН, ніж їх одиночне застосування, що робить доцільним подальший пошук оптимальних комбінацій.

## Список літератури:

1. Заболотских И.Б. Послеоперационная тошнота и рвота: механизмы, факторы риска, прогноз и профилактика. – М.: Практическая медицина; 2009.
2. Мизиков В.М. Послеоперационная тошнота и рвота: эпидемиология, причины, следствия, профилактика. Альманах МНОАР. 1999; 1: 53-59.
3. Apfel C.C., Malhotra A., Leslie J.B. The role of neurokinin-1 receptor antagonists for the management of postoperative nausea and vomiting. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008; 21 (4): 427-432.
4. Gan T.J. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 2006; 102 (6): 1884-1898.
5. Macario A., Weinger M., Carney S., Kim A. Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The prospective of patients. *Anesth. Analg.* 1999; 89 (3): 652-658.
6. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M., Keefe D., McGuire D., Epstein J., Elting L.S., Fox P.C., Cooksley C., Sonis S.T.; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer.* 2004; 100 (9 Suppl): 2026-2046.
7. Марченков Ю.В., Рябчиков М.М., Шульгин М.А. Сравнительная характеристика различных видов послеоперационной анальгезии у больных с онкологическими заболеваниями легких. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (3): 32-37.
8. White P.F., Ham J., Way W.L., Trevor A.J. Pharmacology of ketamine isomers in surgical patients. *Anesthesiology.* 1980; 52 (3): 231-239.
9. Осипова НА, Петрова В.В., Митрофанов С.В., Береснев В.А., Донскова Ю.С., Хороненко В.Э., Бирюков В.И., Крайник В.М. Системная и регионарная анти-ноцицептивная защита пациента в хирургии. *Проблема выбора. Анестезиология и реаниматология.* 2006; 4: 12-16.
10. Watcha M.F., White P.F. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology.* 1992; 77 (1): 162-184.
11. Martin D.C., Watkins C.A., Adams R.J., Nason L.A. Anesthetic effects on 5-hydroxytryptamine uptake by rat brain synaptosomes. *Brain Res.* 1988; 455 (2): 360-365.
12. Leslie K., Myles P.S., Chan M.T., Paech M.J., Peyton P., Forbes A., McKenzie D.; ENIGMA Trial Group. Risk factors for severe postoperative nausea and vomiting in a randomized trial of nitrous oxide-based vs nitrous oxide-free anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 2008; 101 (4): 498-505.
13. Myrakawa M., Adachi T., Nakao S., Seo N., Shingu K., Mori K. Activation of the cortical and medullary dopaminergic systems by nitrous oxide in rats: a possible neurochemical basis for psychotropic effects and postanesthetic nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 1994; 78 (2): 376-381.
14. Finck DA, Samaniego E., Ngai S.H. Nitrous oxide selectively releases Met5-enkephalin and Met5-enkephalin-Arg6-Phe7 into canine third ventricular cerebrospinal fluid. *Anesth. Analg.* 1995; 80: 664-670.
15. Nelson R., Edwards S., Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 18 (3): CD004929.
16. Huh B.K., Jung S., White W., Jeon Y. Anti-emetic effect of midazolam added to morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy. *Anaesth. Intensive Care.* 2010; 38 (3): 481-485.
17. Баскаков Д.С., Хороненко В.Э. Влияние объема оперативного вмешательства, предоперационной химиолучевой терапии и эмоционального статуса на частоту послеоперационной тошноты и рвоты в онкогинекологии. *Сиб. онкол. журн.* 2012; приложение 1: 20-21.

18. Balki M., Carvalho J.C. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2005; 14 (3): 230-241.
19. Gan T.J., Coop A., Philip B.K. A randomized, double-blind study of granisetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (5): 1323-1329.
20. Henzi I., Walder B., Tramer M.R. Metoclopramide in the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized, placebo-controlled studies. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83 (5):761-771.
21. Kranke P., Morin A.M., Roewer N., Eberhart L.H. Dimenhydrinate for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2002; 46 (3):238-244.
22. Eberhart L.H., Holzrichter P., Roscher R. Transdermal scopolamine for prevention of postoperative nausea and vomiting. No clinically relevant result in spite of reduced postoperative vomiting in general surgical and gynecologic patients. *Anaesthesist.* 1996; 45 (3): 259-267.
23. Morin A.M., Bezler T., Eberhart L.H., Mayer R., Schreiber M.N., Kilian J., Georgieff M. The effect of low droperidol dosages on postoperative anxiety, internal tension, general mood and PONV. *Anaesthesist.* 1999; 48 (1): 19-25.
24. Callesen T., Schouenborg L., Nielsen D., Guldager H., Kehlet H. Combined epidural-spinal opioid-free anaesthesia and analgesia for hysterectomy. *Br. J. Anaesth.* 1999; 82 (6): 881-885.
25. Любошевский П.А., Забусов А.В. Влияние регионарной анестезии на метаболические и воспалительные изменения при абдоминальных операциях. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (2): 31-34.
26. Тимербаев В.Х., Генов П.Г., Лесник В.Ю. Проблема обезболивания в тора-кальной хирургии и пути решения. *Общая реаниматология.* 2011; 7 (5): 46-56.
27. Karanicolas P.J., Smith S.E., Kanbur B., Davies E., Guyatt G.H. The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Surg.* 2008; 248 (5): 751-762.
28. Gan T.J., Coop A., Philip B.K. A randomized, double-blind study of granisetron plus dexamethasone versus ondansetron plus dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (5): 1323-1329.
29. Rajeeva V., Bhardwaj N., Batra Y.K., Dhaliwal L.K. Comparison of ondansetron with ondansetron and dexamethasone in prevention of PONV in diagnostic laparoscopy. *Can. J. Anaesth.* 1999; 46 (1): 40-44.
30. Chan M.T., Choi K.C., Gin T., Chui P.T., Short T.G., Yuen P.M., Poon A.H., Apfel C.C., Gan T.J. The additive interactions between ondansetron and droperidol for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesth. Analg.* 2006; 103 (5): 1155-1162.
31. Wu J.I., Lo Y., Chia Y.Y., Liu K., Fong W.P., Yang L.C., Tan P.H. Prevention of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine for Cesarean section: a randomized comparison of dexamethasone, droperidol, and a combination. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2007; 16 (2): 122-127.

**Билковская Ю.П., Сергеева Н.С., Иванцюра М.Я.**

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

**Семёнова В.Е.**

Запорожский государственный медицинский университет

**Круц Р.А.**

Винницкий национальный медицинский университет

## **ФАКТОРЫ РИСКА И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ В ОНКОХИРУРГИИ**

### **Аннотация**

Послеоперационная тошнота (ПОН) – одно из самых частых и неприятных осложнений послеоперационного периода. Частота ПОН в различных разделах хирургии неодинакова и варьирует в зависимости от характера оперативного вмешательства, приобретая особое значение в онкохирургической практике, где вероятность ее развития, по ряду причин, очень высока. В настоящее время большое количество исследований посвящено разработке схем профилактики ПОН. В данном обзоре мы попытались суммировать накопленные на сегодняшний день знания в области факторов риска и способов профилактики ПОН, а также обозначить некоторые новые и перспективные направления в профилактике ПОН в онкохирургии.

**Ключевые слова:** онкохирургия, послеоперационная тошнота, факторы риска.

**Bilkovska Y.P., Sergeyeva N.S., Ivantsyura M.Y.**

National Medical University of A.A. Bohomolets

**Semenova V.E.**

Zaporizhzhia State Medical University

**Krushe R.A.**

Vinnitsia National Medical University

## **RISK FACTORS AND MODERN METHODS IN THE PREVENTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA IN ONCOSURGERY**

### **Summary**

Postoperative nausea (PON) is one of the most common and unpleasant complications after surgery. The incidence of PON in different surgical fields varies with the pattern of a surgical intervention, by assuming particular importance in cancer surgical practice where the likelihood of its development is very high for a number of reasons. A large number of studies currently deal with the development of PON prevention schemes. In this review, we attempted to summarize today's accumulated knowledge about risk factors and procedures for preventing PON and to define some new and promising areas in its prevention after cancer surgery.

**Keywords:** cancer surgery, postoperative nausea, risk factors.